(19) Bureau voor de Industriële Eigendom Nederland

(11) 1020066

(12) C OCTROOI[20]

(21) Aanvrage om octrooi: **1020066**

(22) Ingediend: **26.02.2002**

(51) Int.Cl.[7]
G01N33/48, B01J19/00

(41) Ingeschreven:
27.08.2003

(47) Dagtekening:
27.08.2003

(45) Uitgegeven:
03.11.2003 I.E. 2003/11

(73) Octrooihouder(s):
Dutch Space B.V. te Leiden.

(72) Uitvinder(s):
Cornelis Jacobus Maria Heemskerk te Sassenheim
Johannes Theodorus den Dunnen te Rotterdam
Jacobus Hubertus van Boom te Oegstgeest

(74) Gemachtigde:
Drs. A. Kupecz c.s. te 1000 HB Amsterdam.

(54) **Inrichting voor het vervaardigen van een DNA-testarray.**

(57) De uitvinding heeft betrekking op een inrichting voor het vervaardigen van een DNA-testarray, omvattende een ultraviolet-lichtbron, een proceskamer die is ingericht voor opname van een substraat waarop de DNA-testarray wordt gevormd in afhankelijkheid van licht dat afkomstig is van de ultraviolet-lichtbron, en een allocatieorgaan voor het richten van het licht dat afkomstig is van de ultraviolet-lichtbron naar geselecteerde posities op het substraat. Het allocatieorgaan omvat ten minste een motor-aangedreven spiegel, waartoe de spiegel is aangebracht op een roteerbare spoel die is opgesteld tussen polen van een magneetveld opwekkend orgaan. Het allocatieorgaan heeft een instelbare stroombron die is aangesloten op de spoel voor besturing van de stand van de spiegel.

NL C 1020066

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekeningen.

Inrichting voor het vervaardigen van een DNA-testarray

De uitvinding heeft betrekking op een inrichting voor het vervaardigen van een DNA-testarray, omvattende een ultraviolet-lichtbron, een proceskamer die is ingericht voor opname van een substraat waarop de DNA-testarray wordt gevormd in afhankelijkheid van licht dat afkomstig is van de ultraviolet-lichtbron, en een allocatieorgaan voor het richten van het licht dat afkomstig is van de ultraviolet-lichtbron naar geselecteerde posities op het substraat.

Een dergelijke inrichting is bekend uit het artikel "Maskless fabrication of light-directed oligonucleotide microarrays using a digital micromirror array" van de auteurs Singh-Gason S. et al, gepubliceerd in 1999 in Nature Biotechnology vol. 17, p. 947-978.

In de bekende inrichting wordt een ultraviolet-lichtbron gevolgd door een filter en vervolgens een reflectiemasker in de vorm van een digitaal microspiegelarray (digital micromirror array). Via dit reflectiemasker wordt het ultraviolette licht via een speciaal projectiescherm op het substraat in de proceskamer gericht voor het vormen van het DNA-testarray. Hierbij is de proceskamer aangesloten op een zogeheten oligosynthesizer welke dient om de respectievelijke vloeistoffen die voor de vorming van het DNA-testarray nodig zijn, naar de proceskamer of daar vanaf te kunnen voeren. Doordat het van de ultraviolet-lichtbron afkomstige licht selectief op bepaalde posities van het substraat wordt geprojecteerd, vindt een lokale activering plaats van de desbetreffende fotolabiele groep die met genoemde vloeistoffen is aangevoerd. Op deze wijze kan successievelijk op iedere geselecteerde plaats van het substraat een gewenste DNA-nucleotide worden gevormd.

De omvang van de met een dergelijke inrichting te fabriceren DNA-testarray bedraagt ten minste 40.000 nucleotide posities, hetgeen met zich meebrengt dat de vorming van een dergelijk array een tijdsintensief proces betreft dat bovendien aan hoge nauwkeurigheidseisen moet voldoen, teneinde

onjuiste nucleotidevorming in ten opzichte van een belichte positie naastliggende posities te vermijden. Er worden dientengevolge onder andere hoge eisen gesteld aan de nauwkeurigheid en snelheid van het allocatieorgaan voor het richten van het licht dat afkomstig is van de ultraviolet-lichtbron.

Met de uitvinding is beoogd aan deze en andere eisen die in de praktijk aan een inrichting van de in de aanhef bedoelde soort worden gesteld, te voldoen, en om een dergelijke inrichting te verschaffen die tegen relatief lage kosten kan worden vervaardigd en bovendien eenvoudig transporteerbaar is.

De doelstellingen van de uitvinding kunnen worden bereikt met een inrichting die voldoet aan één of meer van de aan het slot van de beschrijving gegeven conclusies.

In een eerste aspect is de inrichting erdoor gekenmerkt, dat het allocatieorgaan ten minste een motor-aangedreven spiegel omvat, waartoe de spiegel is aangebracht op een roteerbare spoel die is opgesteld tussen polen van een magneetveld opwekkend orgaan, en dat het allocatieorgaan een instelbare stroombron heeft die is aangesloten op de spoel voor besturing van de stand van de spiegel. Gebleken is dat hiermee een snel en nauwkeurig werkend allocatieorgaan wordt verkregen van betrekkelijk geringe complexiteit dat bovendien tegen lage kosten gerealiseerd kan worden.

Geschikt laat een dergelijke inrichting zich realiseren door toepassing van een als zodanig bekende galvano-spiegel voor het allocatieorgaan.

Bij voorkeur is voor het realiseren van een gunstige energiehuishouding de spiegel diëlektrisch gecoat voor het realiseren van een reflectiecoëfficiënt van ten minste .99 in het relevante golfgebied van het te reflecteren licht.

Het heeft verder de voorkeur dat de motor van de spiegel temperatuurgestabiliseerd is. Met deze maatregel is een hoge reproduceerbaarheid van het instelgedrag van het allocatieorgaan gewaarborgd.

In een verder aspect van de uitvinding is de inrichting erdoor gekenmerkt, dat in de lichtweg tussen de spiegel en het substraat een F-theta lens is geplaatst. Dit verhoogt

verder de nauwkeurigheid van de positionering van de lichtbundel op het substraat. Doorgaans is immers dit substraat plat uitgevoerd, zodat een correctie nodig is van het door de spiegel gereflecteerde licht waarvan het brandvlak slechts op de spiegelas in het vlak van het substraat zal liggen. Een geschikte F-theta lens die zich hiertoe laat toepassen, is een dergelijke lens van de firma Sill Optics uit Duitsland met het typenummer S4 LFT 3100.

Voor een goede werking van de inrichting is verder wenselijk dat de ultraviolet-lichtbron werkzaam is in het bereik 340-390 nm, bij voorkeur circa 350 nm. Bij voorkeur wordt dit gerealiseerd door toepassing van een frequentie verdrievoudigde Nd:YAG laser. Met een dergelijke diodelaser is tegen lage kosten een weinig energievergende lichtbron beschikbaar die beantwoordt aan de eisen welke worden gesteld aan een inrichting voor het vervaardigen van een DNA-testarray.

De uitvinding zal nu verder worden toegelicht aan de hand van een niet-beperkend uitvoeringsvoorbeeld en onder verwijzing naar de tekening, welke in een enkele figuur schematisch een inrichting voor het vervaardigen van een DNA-testarray volgens de uitvinding toont.

In de figuur is een inrichting voor het vervaardigen van een DNA-testarray getoond, welke een ultraviolet-lichtbron 1 omvat, en verder een proceskamer 3 die is ingericht voor opname van een substraat 6 waarop de DNA-testarray wordt gevormd. Dit substraat heeft de vorm van bijvoorbeeld glas of polypropyleen of een ander geschikt materiaal.

Voor het vormen van de DNA-testarray is verder voorzien in een allocatieorgaan 2, dat richting geeft aan het licht afkomstig van de ultraviolet-lichtbron 1 voor het belichten van geselecteerde posities op het substraat 6 dat zich in de proceskamer 3 bevindt. Verder is voorzien in leidingen 4 voor aan- en afvoer van vloeistoffen die vereist zijn bij de te belichten posities op het substraat 6, teneinde aldaar de gewenste nucleotidevorming te realiseren.

Het allocatieorgaan 2 is volgens de uitvinding uitgevoerd als een motoraangedreven spiegel of spiegels, die ie-

der zijn aangebracht op roteerbare spoelen die zich in een magneetveld bevinden, bijvoorbeeld doordat de spoelen zich bevinden tussen de polen van een permanente magneet. In de figuur is verder een computergestuurde regelaar 5 getoond, welke ertoe dient om de door de spoel of spoelen te voeren stroom in te stellen, zodat de daarop geplaatste spiegel een gewenste stand inneemt welke overeenkomt met de te belichten positie op het substraat 6. Een en ander is in de figuur zeer schematisch aangegeven, maar is aan de vakman geheel duidelijk, zodat een nadere toelichting achterwege kan blijven.

Het heeft voordeel om voor het genoemde allocatieorgaan 2 een als zodanig bekende galvanospiegel te gebruiken. Een dergelijke galvanospiegel is sinds jaar en dag reeds bekend, heeft een zeer hoge nauwkeurigheid, en staat tegen relatief lage kosten ter beschikking.

Het is overigens voordelig en doorgaans ook wenselijk dat de motor van de spiegel temperatuurgestabiliseerd is, bijvoorbeeld op circa 50°C, teneinde daarmee te bereiken dat een grote mate van reproduceerbaarheid van het instelgedrag van de spiegel beschikbaar is.

Het allocatieorgaan 2 omvat bij voorkeur een zogeheten F-theta lens die in de lichtweg tussen de spiegel en het substraat 6 is geplaatst. De wijze waarop dit dient te worden uitgevoerd, is voor de vakman geheel bekend, zodat een verdere toelichting achterwege kan blijven.

Voor de ultraviolet-lichtbron is het wenselijk dat gebruik gemaakt wordt van een bron die werkzaam is in het bereik 340-390 nm, bij voorkeur circa 350 nm.

De uitvinder stelt in het bijzonder voor gebruik te maken van een Nd:YAG laser die in frequentie verdrievoudigd is. Een dergelijke diodelaser beantwoordt aan het doel en is tegen lage kosten beschikbaar te stellen.

CONCLUSIES

1. Inrichting voor het vervaardigen van een DNA-testarray, omvattende een ultraviolet-lichtbron, een proceskamer die is ingericht voor opname van een substraat waarop de DNA-testarray wordt gevormd in afhankelijkheid van licht dat afkomstig is van de ultraviolet-lichtbron, en een allocatieorgaan voor het richten van het licht dat afkomstig is van de ultraviolet-lichtbron naar geselecteerde posities op het substraat, **met het kenmerk**, dat het allocatieorgaan ten minste een motor-aangedreven spiegel omvat, waartoe de spiegel is aangebracht op een roteerbare spoel die is opgesteld tussen polen van een magneetveld opwekkend orgaan, en dat het allocatieorgaan een instelbare stroombron heeft die is aangesloten op de spoel voor besturing van de stand van de spiegel.

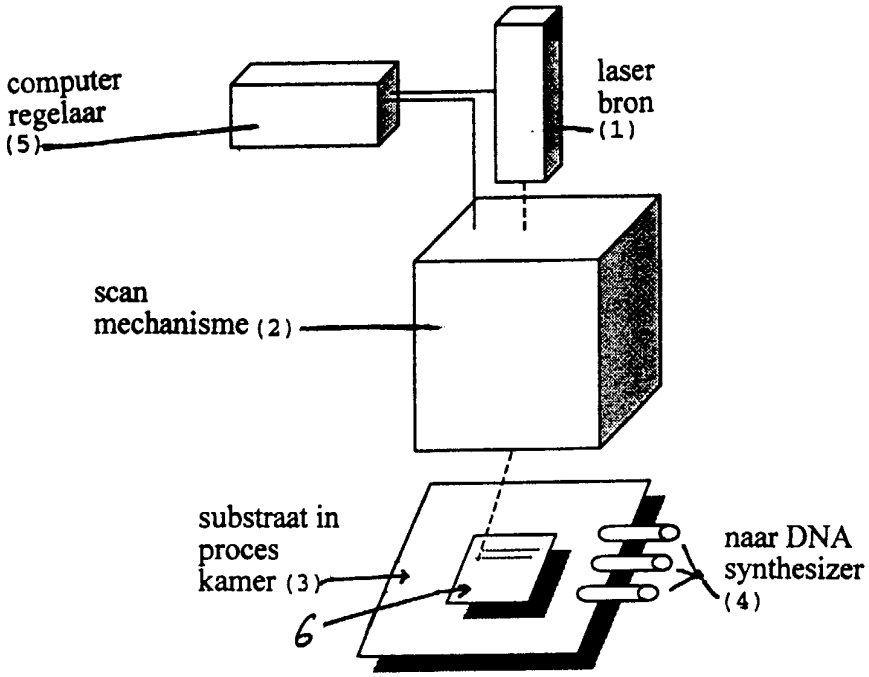
2. Inrichting volgens conclusie 1, **met het kenmerk**, dat het allocatieorgaan een galvanospiegel is.

3. Inrichting volgens conclusie 1 of 2, **met het kenmerk**, dat de motor van de spiegel temperatuurgestabiliseerd is.

4. Inrichting volgens een der conclusies 1-3, **met het kenmerk**, dat in de lichtweg tussen de spiegel en het substraat een F-theta lens is geplaatst.

5. Inrichting volgens een der voorgaande conclusies, **met het kenmerk**, dat de ultraviolet-lichtbron werkzaam is in het bereik 340-390 nm, bij voorkeur circa 350 nm.

6. Inrichting volgens conclusie 5, **met het kenmerk**, dat de ultraviolet-lichtbron een frequentie verdrievoudigde Nd:YAG laser is.


computer
regelaar
(5)
laser
bron
(1)
scan
mechanisme (2)
substraat in
proces
kamer (3)
6
naar DNA
synthesizer
(4)

SAMENWERKINGSVERDRAG (PCT)

RAPPORT BETREFFENDE NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

IDENTIFICATIE VAN DE NATIONALE AANVRAGE	KENMERK VAN DE AANVRAGER OF VAN DE GEMACHTIGDE NL 45.165-VB/yt
Nederlands aanvraag nr. 1020066	Indieningsdatum 26 februari 2002
	Ingeroepen voorrangsdatum
Aanvrager (Naam) Fokker Space B.V.	
Datum van het verzoek voor een onderzoek van internationaal type	Door de Instantie voor Internationaal Onderzoek (ISA) aan het verzoek voor een onderzoek van internationaal type toegekend nr. SN 38775 NL

I. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP (bij toepassing van verschillende classificaties, alle classificatiesymbolen opgeven)

Volgens de internationale classificatie (IPC)

Int.Cl.7: B01J19/00

II. ONDERZOCHTE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK

Onderzochte minimum documentatie

Classificatiesysteem	Classificatiesymbolen
Int.Cl.7:	B01J

Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen

III. ☐ **GEEN ONDERZOEK MOGELIJK VOOR BEPAALDE CONCLUSIES** (opmerkingen op aanvullingsblad)

IV. ☐ **GEBREK AAN EENHEID VAN UITVINDING** (opmerkingen op aanvullingsblad)

17

VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek
NL 1020066

A. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP
IPC 7 B01J19/00

Volgens de Internationale Classificatie van octrooien (IPC) of zowel volgens de nationale classificatie als volgens de IPC.

B. ONDERZOCHTE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK

Onderzochte miminum documentatie (classificatie gevolgd door classificatiesymbolen)
IPC 7 B01J

Onderzochte andere documentatie dan de mimimum documentatie, voor dergelijke documenten, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen

Tijdens het internationaal nieuwheidsonderzoek geraadpleegde elektronische gegevensbestanden (naam van de gegevensbestanden en, waar uitvoerbaar, gebruikte trefwoorden)
PAJ, EPO-Internal

C. VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie °	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
A	DE 100 27 119 A (EPIGENOMICS AG) 6 December 2001 (2001-12-06) kolom 4, regel 56 -kolom 5, regel 32 kolom 6, regel 58 -kolom 7, regel 19 figuur 1 ---	1-6
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 438 (P-939), 3 Oktober 1989 (1989-10-03) -& JP 01 167649 A (HITACHI SOFTWARE ENG CO LTD), 3 Juli 1989 (1989-07-03) samenvatting; figuur -& JP 01 167649 A (HITACHI SOFTWARE ENG. K.K.) 3 Juli 1989 (1989-07-03) samenvatting --- -/--	1

[X] Verdere documenten worden vermeld in het vervolg van vak C.

[X] Leden van dezelfde octrooifamilie zijn vermeld in een bijlage

° Speciale categorieën van aangehaalde documenten

"A" document dat de algemene stand van de techniek weergeeft, maar niet beschouwd wordt als zijnde van bijzonder belang
"E" eerder document, maar gepubliceerd op de datum van indiening of daarna
"L" document dat het beroep op een recht van voorrang aan twijfel onderhevig maakt of dat aangehaald wordt om de publikatiedatum van een andere aanhaling vast te stellen of om een andere reden zoals aangegeven
"O" document dat betrekking heeft op een mondelinge uiteenzetting, een gebruik, een tentoonstelling of een ander middel
"P" document gepubliceerd voor de datum van indiening maar na de ingeroepen datum van voorrang
"T" later document, gepubliceerd na de datum van indiening of datum van voorrang en niet in strijd met de aanvrage, maar aangehaald ter verduidelijking van het principe of de theorie die aan de uitvinding ten grondslag ligt
"X" document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet als nieuw worden beschouwd of kan niet worden beschouwd op inventiviteit te berusten
"Y" document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet worden beschouwd als inventief wanneer het document beschouwd wordt in combinatie met één of meerdere soortgelijke documenten, en deze combinatie voor een deskundige voor de hand ligt
"&" document dat deel uitmaakt van dezelfde octrooifamilie

Datum waarop het nieuwheidsonderzoek van internationaal type werd voltooid	Verzenddatum van het rapport van het nieuwheidsonderzoek van internationaal type
23 Oktober 2002	

Naam en adres van de instantie	De bevoegde ambtenaar
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Stevnsborg, N

1

VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek
NL 1020066

C.(Vervolg). VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie °	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
A	ANONYMOUS: "DIGITAL OPTICAL CHEMISTRY" ANONYMOUS, 14 Juni 1999 (1999-06-14), XP002126303 het gehele document	

1

VERSLAG VAN HET NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

Informatie over leden van dezelfde octrooifamilie

Nummer van het verzoek om een nieuwheidsonderzoek
NL 1020066

In het rapport genoemd octrooigeschrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
DE 10027119 A	06-12-2001	DE 10027119 A1	06-12-2001
JP 01167649 A	03-07-1989	JP 1827108 C	28-02-1994
		US 5246866 A	21-09-1993